



FFW

PATENT APPLICATION

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re application of

Georg **BERGER**, Renate **GILDENHAAR** and Andrea **SPITZER**

Application No.: 10/689,220

Filed: October 20, 2003

For: **GLASS AS SINTERING AID AND OPEN-PORE MOULDED BODY AND METHOD FOR MANUFACTURING SAME**

Attorney Docket No.: 3975.024

Customer No.: 000041288

SUBMISSION OF CERTIFIED COPY OF PRIORITY DOCUMENT

MAIL STOP
Commissioner of Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

Sir:

Attached please find the following:

1. Copy of the Priority Document, German Application No.

102 61 992.1.

2. Copy of the Priority Document, German Application No.

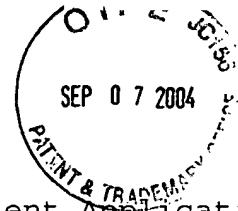
102 49 626.9.

Respectfully submitted,

Stephan A. Pendorf
Registration No. 32,665

PENDORF & CUTLIFF
5111 Memorial Highway
Tampa, FL 33634-7356
(813) 886-6085

September 1, 2004



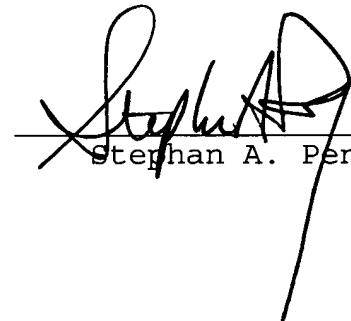
U.S. Patent Application No. 10/689,220
SUBMISSION OF CERTIFIED COPY OF PRIORITY DOCUMENT

ATTORNEY DOCKET: 3975.024

CERTIFICATE OF MAILING AND AUTHORIZATION TO CHARGE

I hereby certify that the foregoing SUBMISSION OF CERTIFIED COPY OF PRIORITY DOCUMENT for U.S. Application No. 10/689,220 filed October 20, 2003, was deposited in first class U.S. mail, postage prepaid, addressed: MAIL STOP Commissioner of Patents, P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450, on September 1, 2004.

The Commissioner is hereby authorized to charge any additional fees, which may be required at any time during the prosecution of this application without specific authorization, or credit any overpayment, to Deposit Account No. 16-0877.



Stephan A. Pendorf

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 102 61 992.1

Anmeldetag: 21. Oktober 2002

Anmelder/Inhaber: BAM Bundesanstalt für Materialforschung und –prüfung, Berlin/DE

Bezeichnung: Glas als Sinterhilfsmittel und offenporiger Formkörper sowie Verfahren zu seiner Herstellung

Teilung: aus DE 102 49 626.9

IPC: C 04 B, C 03 C

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen am 10. Juli 2003 eingegangenen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 25. September 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

**CERTIFIED COPY OF
PRIORITY DOCUMENT**

Brosig

5

**Glas als Sinterhilfsmittel und offenporiger Formkörper
sowie Verfahren zu seiner Herstellung**

10

15

Die Erfindung betrifft ein Glas als Sinterhilfsmittel für einen resorbierbaren calciumphosphathaltigen Formkörper sowie ein Herstellungsverfahren für diesen Formkörper.

20

Die anorganischen Knochenersatzmaterialien lassen sich in resorbierbare und langzeitstabile Werkstoffe gliedern. Ihre Auswahl und Einsatz richten sich nach der spezifischen medizinischen Indikation. Stand der Technik beim Einsatz resorbierbarer, den direkten Knochenkontakt fördernder Produkte sind Werkstoffe auf der Basis von Tricalciumphosphaten. Überwiegend eingesetzt werden Granulate mit unterschiedlichen Korngrößen. Problematisch dabei ist es, dass im Verlauf der Biodegradation und des parallel verlaufenden Knochenwachstums die verbleibenden Granulatpartikel im operierten und mit dem Granulat aufgefüllten Knochendefekt zusammengepresst werden und die restlose Auflösung verhindern. Dieses Problem kann durch verschiedene Ansätze gelöst werden. Eine Methode besteht darin, schneller resorbierbare Werkstoffe zu entwickeln (z.B. EP 541564 B1), eine weitere besteht darin die Granulate mit innerer Porosität zu versehen und damit die Auflösung nach ihrer Zusammenpressung zu befördern (z.B. DE 19744809 C1).

Prinzipiell läßt sich das Problem auch dadurch lösen, daß man einen offen- und gleichzeitig großporigen Formkörper herstellt. Dies kann durch Pressen/isostatisches Pressen des 5 Ausgangsmaterials und anschließendem Versintern sowie Einbringen der Porenstruktur durch Bohren etc. mit verschiedensten Techniken (mechanisch, mit Trockeneis etc.), durch sogenannte Free Form Fabrication-Techniken oder nach der bekannten Schwammimprägniertechnik mit nachfolgendem Sintern (Schwartzwalder-Somers-Verfahren) erfolgen. 10

Der Nachteil dieser Lösungen wird vielfach dabei sein, daß das zu verwendende Tricalciumphosphat nicht genügend versintert und somit die Formkörper mechanisch relativ instabil sind. 15

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, die Sinterfähigkeit von calciumphosphathaltigen Werkstoffen entscheidend zu verbessern und gleichzeitig die Resorbierbarkeit und Biokompatibilität des damit hergestellten Formkörpers zu erhalten bzw. 20 zu verbessern.

Erfindungsgemäß bereitgestellt wird daher ein Glas als Sinterhilfsmittel für einen resorbierbaren calciumphosphathaltigen Werkstoff, wobei der Werkstoff β -Tricalciumphosphat ist und das Glas eine chemische Zusammensetzung von 68-78 Gew-% 25 SiO_2 , 5-12 Gew-% MgO und 12-27 Gew-% Na_2O hat.

Besonders vorteilhaft hat das Glas eine chemische Zusammensetzung von 73-78 Gew-% SiO_2 , 8-11 Gew-% MgO und 12-19 Gew-% 30 Na_2O , insbesondere von 74-75 Gew-% SiO_2 , 8,5-10 Gew-% MgO und 14,5-17 Gew-% Na_2O .

Das Glas hat einen Anteil von 0,5-15 Gew-% neben 85-99,5 Gew-% Tricalciumphosphat (TCP).

35 Die Komponenten TCP und Glas als amorphe Komponente werden

zunächst separat hergestellt und separat aufgemahlen, sodann vermischt, ggf. wiederum in einer Mühle, daraus ein Schlicker mit weiteren Zutatenstoffen hergestellt und beispielsweise auf einen Polyurethan(PUR)-Schwamm aufgebracht. Nach dem Trocknen wird dieser Schwamm einer Temperaturbehandlung ausgesetzt, wobei der Schwamm rückstandslos verbrennt und ein Formkörper erhalten wird, der röntgendiffraktographisch lediglich die Kristallphase TCP enthält.

Damit ergeben sich Formkörper, die jeweils maximal folgende Einzelkomponenten gemäß der Synthesezusammensetzung in Gew.-% enthalten:

CaO:	53,97
P2O5:	45,53
SiO ₂ :	11,40
Na ₂ O:	4,05
MgO:	1,8

Die Komponenten werden dabei so eingestellt, daß maximal 100 % der Synthesezusammensetzung erreicht werden.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß diese zuvor beschriebene 2-Komponenten-Variante zu dem gewünschten Sinterprodukt führt, während eine sofortige Zusammenführung aller Komponenten den Sinterprozess nicht in der gewünschten Weise unterstützt. Ohne Zusatz der getrennt hergestellten amorphen Glasphase erhält man beim Sintern des verschlickerten TCP auf einem Polyurethanschwamm keine feste Struktur, sondern es tritt teilweise ein Abbröckeln des Sinterproduktes auf.

Die Erfindung betrifft daher auch ein Verfahren zur Herstellung eines resorbierbaren calciumphosphathaltigen Formkörpers, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Glas, bestehend aus 68-78 Gew-% SiO₂, 5-12 Gew-% MgO und 12-27 Gew-% Na₂O schmilzt, es auf eine Korngröße D₅₀ von 0,7-2 µm bringt, es mit einem β-Tricalciumphosphat der Korngröße D₅₀ von 1-7,5 µm vermischt, und es in üblicher Weise in eine gewünschte Form überführt und

den Formkörper durch Brennen bei 1150 bis 1350 °C herstellt, mit der Maßgabe, daß die Korngröße des β -TCP nicht kleiner ist als die des Glases.

5 Gegenstand der Erfindung ist somit auch ein offenporiger Formkörper auf der Basis von β -Tricalciumphosphat, dadurch gekennzeichnet, daß er folgende Zusammensetzung aufweist (in Gew-%) 46,1 bis 54,0 CaO, 38,9 bis 45,5 P_2O_5 , 0,005 bis 11,4 SiO_2 , 0,001 bis 4,05 Na_2O und 0,0005 bis 1,8 MgO und röntgenographisch die kristalline Phase β -Tricalciumphosphat aufweist. 10 Die Reinheitsanforderungen für β -TCP entsprechen der Norm ASTM F 1088-87 (re-approved 1992).

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist der oben genannte 15 offenporige Formkörper, hergestellt durch separate Herstellung von β -Tricalciumphosphat und eines Glases aus 68-78 Gew-% SiO_2 , 5-12 Gew-% MgO und 12-27 Gew-% Na_2O , und dem Vermischen von 99,5-85 Gew-% β -Tricalciumphosphat und 0,5-15 Gew-% Glas, und in üblicher Weise Verschlickern des Gemisches, Auftragen 20 auf ein offenporiges Gerüst, vorzugsweise ein offenporiges PUR-Gerüst, und Brennen des Formkörpers bei 1150 bis 1350 °C.

Ein bevorzugter Anteil Glas als Zusatzstoff liegt im Bereich 1-10 Gew-%, vorteilhaft 4-8 %, insbesondere 5-7 Gew-%.

25 Die Erfindung ist auf dieses Anwendungsbeispiel keinesfalls begrenzt, sondern es können auch weitere in dem o.g. Zusammensetzungsfeld befindliche Schmelzprodukte hergestellt werden, die zu analogem Ergebnis führen.

30 Wesentlich für die Wirkung ist dabei, daß die amorphe Komponente fein aufgemahlen wird, z.B. in einer Rührwerksmühle, und der D_{50} -Wert vorzugsweise unter dem des Tricalciumphosphates liegt und in jedem Fall aber deutlich unter 2 μm liegen sollte. 35

Die eingesetzten amorphen Schmelzprodukte zeichnen sich dadurch aus, daß sie chemisch relativ unbeständig sind, was die Resorbierbarkeit des Gesamtkörpers fördert. Die Biokompatibilität ist dadurch gegeben, daß an sich nur physiologische Bestandteile in dem Sinterhilfsmittel enthalten sind. Kritisch wäre allein der etwas höhere Silicium-Gehalt zu bewerten, da an sich im Blut bzw. Knochengewebe nur geringfügige Gehalte an Silicium vorkommen. Jedoch bezogen auf den Gesamtkörper ist der Zusatz insgesamt betrachtet ebenfalls sehr gering. In jüngster Zeit vermittelte Eindrücke aus der Fachliteratur zeigen auf, daß eine - im Gegensatz zum hier angewendeten 2-Komponenten-Verfahren - innige Vermischung aller Ausgangsmaterialien mit Silicium die Resorbierbarkeit durch Stimulation der Osteoclasten (knochenabbauende Zellen) begünstigen soll. Dies wurde an Werkstoffen-Gemischen aus Si- α -TCP und Hydroxylapatit mit offener Porosität bestimmt, die durch die Verwendung von kolloidalem SiO_2 -Solen hergestellt wurden (Langstaff, S. et al.: Resorbable bioceramics based on stabilized CP. Part I: Rational design, sample preparation and materials characterization, Biomaterials 20 (1999) 1727-1741; Part II: Evaluation of biological response, Biomaterials 22 (2001) 135-150).

Die Herstellung kann dabei nach dem bereits eingangs genannten Schwartzwalder-Somers-Verfahren erfolgen, bei dem ein Schlikker auf einen PUR-Schwamm aufgetragen wird, und anschließend der Schwamm ausgebrannt wird.

Ein weiteres Verfahren, auf das die erfindungsgemäße Herstellung mit Glas/ β -TCP vorteilhaft angewandt werden kann, ist die Free Form Fabrication (oder Rapid Prototyping). Bei diesem Verfahren erfolgt normalerweise ein Lasersintern von TCP mit oder ohne Polymere als Zuschlagstoffe, wobei die Polymeren ebenfalls später ausgebrannt werden. Im vorliegenden Fall wird zusätzlich das Glas als Sinterhilfsmittel eingebracht.

Die Erfindung soll nachstehend durch Beispiele näher erläutert werden. Alle Angaben erfolgen in Gewichtsprozent, sofern nichts anderes angegeben ist.

5 Beispiel 1

Es wird beta-TCP nach in der Literatur hinreichend beschriebenen Verfahren hergestellt. Dieses β -TCP wird aufgemahlen, so daß ein sinterfähiges Pulver mit einem D_{50} -Partikeldurchmesser von ca. 1,7 μm entsteht.

10 Es wird ein Schmelzprodukt hergestellt mit folgender Zusammensetzung (in Gew-%) SiO_2 : 74,97; MgO : 9,22 und Na_2O : 15,81 (eingeschmolzen als 27,04 Na_2CO_3). Das Produkt wird geschmolzen und aufgemahlen, so daß das Pulver mit einem D_{50} -Partikeldurchmesser von 1,23 μm vorliegt.

15 Von dem hergestellten β -TCP werden 94 Gew-% und von dem Schmelzprodukt werden 6 Gew-% zu einem Feststoffgemisch vermischt, 41,68 g eines Isopropanol-Wasser-Gemisches (30:70) werden mit 0,57 g Dispergator C64 und 57,75 g des Feststoffgemisches versetzt und 3 Minuten in der Planetenmühle zu einem Schlicker mit cremiger Konsistenz vermischt. Dieser Schlicker wird auf PUR-Schwämme mit offener Porosität mit 80 bis 20 ppi (Poren pro Zoll) durch mehrmaliges Eintauchen und Ausdrücken aufgebracht, an der Luft getrocknet, im Trockenschrank bei etwa 100 °C 2 Stunden getrocknet und dann langsam mit 100 °C pro Stunde auf 1300 °C erhitzt und 6 Stunden gehalten. Im Ergebnis liegt ein spongiosa-artiges Produkt mit einem, dem Ausgangsschwamm ähnlichen Aufbau vor, und der PUR-Schwamm ist 30 rückstandslos ausgebrannt.

35 Das β -TCP als einzige röntgenographisch feststellbare Kristallphase zeigt eine sehr gute Stabilität entsprechend der vorgegebenen Schwammstruktur; es tritt kein Abbröckeln in der Struktur auf, und der Formkörper zeigt eine Resorbierbarkeit, die der von nach bekannten Verfahren hergestelltem β -TCP ent-

spricht.

Beispiel 2 (Vergleichsbeispiel)

Es wird ein β -TCP auf übliche Weise hergestellt und nach der Schwammimprägniertechnik auf einen PUR-Schwamm aufgetragen und 5 bei 1300 °C in gleicher Weise wie im Beispiel 1 gesintert. Der gesinterte Formkörper zeigt nach dem Abkühlen an mehreren Stellen deutliche Abbröckelerscheinungen, die sich bei mechanischem Kontakt mit ihm fortsetzen.

Beispiel 3

10 Es wird wie im Beispiel 1 verfahren, jedoch folgende Glaszusammensetzung verwendet.

SiO_2 71,5 %; MgO 9,5 %; Na_2O 19,0 %.

15 Diese Glaszusammensetzung wurde geschmolzen, gefrittet und aufgemahlen, so daß ein Pulver mit einem Partikeldurchmesser D_{50} von 1,43 vorliegt.

Beispiel 4

Es wird ein Glas nach Beispiel 1 hergestellt. Von diesem Glas werden 9 % und vom β -TCP 91 % eingesetzt. 30 g dieses Pulvergemisches werden mit 30 ml einer 5-%igen wäßrigen Polyethylenglycol-Lösung (MG: 2000) unter Zugabe von 750 μl Isopropanol zu einem Schlicker verarbeitet, wobei zur Erhöhung des Feststoffgehaltes im Schlicker 0,3 % eines Dispergators (CE 64, Fa. Schimmer und Schwartz) eingesetzt werden. Zur besseren Vermischung wird dieses Gemisch im Homogenisator 25 (16000 U/min; Fa. Heidolph) 2 Minuten behandelt.

P205403DE-WT

5 Patentansprüche

1. Glas als Sinterhilfsmittel für einen resorbierbaren calciumphosphathaltigen Werkstoff, dadurch gekennzeichnet, daß der Werkstoff β -Tricalciumphosphat ist und das Glas eine chemische Zusammensetzung von 68-78 Gew-% SiO_2 , 5-12 Gew-% MgO und 12-27 Gew-% Na_2O hat.
2. Glas nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Glas eine chemische Zusammensetzung von 73-78 Gew-% SiO_2 , 8-11 Gew-% MgO und 12-19 Gew-% Na_2O hat.
3. Glas nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Glas eine chemische Zusammensetzung von 74-75 Gew-% SiO_2 , 8,5-10 Gew-% MgO und 14,5-17 Gew-% Na_2O hat.
4. Glas nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Glas einen Anteil von 0,5-15 Gew-% hat neben 85-99,5 Gew-% Tricalciumphosphat.
5. Glas nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß es einen Anteil von 4-8 Gew-% hat.
6. Verfahren zur Herstellung eines resorbierbaren calciumphosphathaltigen Formkörpers, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Glas, bestehend aus 68-78 Gew-% SiO_2 , 5-12 Gew-% MgO und 12-27 Gew-% Na_2O schmilzt, es auf eine Korngröße D_{50} von 0,7-2 μm bringt, es mit einem β -Tricalciumphosphat der Korngröße D_{50} von 1-7,5 μm vermischt, und es in eine gewünschte Form überführt und den Formkörper durch Brennen bei 1150 bis 1350 °C herstellt, mit der Maßgabe, daß die Korngröße des β -TCP nicht

kleiner ist als die des Glases.

7. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Formgebung nach dem Schwartzwalder-Somers-Verfahren oder dem 5 Free Form Fabrication-Verfahren erfolgt

8. Offenporiger Formkörper auf der Basis von β -Tricalciumphosphat, dadurch gekennzeichnet, daß er folgende Zusammensetzung aufweist (in Gew-%)

10 46,1 bis 54,0 CaO, 38,9 bis 45,5 P_2O_5 , 0,005 bis 11,4 SiO_2 , 0,001 bis 4,05 Na_2O und 0,0005 bis 1,8 MgO und röntgenographisch allein die kristalline Phase β -Tricalciumphosphat aufweist.

15 9. Offenporiger Formkörper auf der Basis von β -Tricalciumphosphat, dadurch gekennzeichnet, daß er folgende Zusammensetzung aufweist (in Gew-%)

46,1 bis 54,0 CaO, 38,9 bis 45,5 P_2O_5 , 0,005 bis 11,4 SiO_2 , 0,001 bis 4,05 Na_2O und 0,0005 bis 1,8 MgO und röntgeno-

20 graphisch allein die kristalline Phase β -Tricalciumphosphat aufweist, hergestellt durch separate Herstellung von β -Tricalciumphosphat und eines Glases aus 68-78 Gew-% SiO_2 , 5-12 Gew-% MgO und 12-27 Gew-% Na_2O , und dem Vermischen von 99,5-85 Gew-% β -Tricalciumphosphat und 0,5-15 Gew-% Glas, und in üblicher Weise Verschlickern des Gemisches, Auftragen auf ein offenpo- 25 riges Gerüst und Brennen des Formkörpers bei 1150 bis 1350 °C.

P205403DE-WT

Z U S A M M E N F A S S U N G

5 Glas als Sinterhilfsmittel und offenporiger Formkörper sowie Verfahren zu seiner Herstellung

10 Die Erfindung betrifft ein Glas als Sinterhilfsmittel für einen resorbierbaren calciumphosphathaltigen Formkörper sowie ein Herstellungsverfahren für diesen Formkörper. Erfindungsgemäß ist der Werkstoff β -Tricalciumphosphat, und das Glas hat eine chemische Zusammensetzung von 68-78 Gew-% SiO_2 , 5-12 Gew-% MgO und 12-27 Gew-% Na_2O hat. Die Herstellung erfolgt, indem man das Glas schmilzt, es auf eine Korngröße D_{50} von 0,7-2 μm bringt, es mit einem β -Tricalciumphosphat der Korngröße D_{50} von 2,5-5 μm vermischt, und es in eine gewünschte Form überführt und den Formkörper durch Brennen bei 1150 bis 1350 °C herstellt, mit der Maßgabe, daß die Korngröße des β -TCP nicht kleiner ist als die des Glases.

15

20